

Sepse: uma discussão sobre as mudanças de seus critérios diagnósticos**Sepse: a discussion on the changes of its diagnostic criteria**

Recebimento dos originais: 19/01/2019

Aceitação para publicação: 22/02/2019

Victor Navarro Jordão

Estudante de Medicina pelo Centro Universitário São Camilo

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Rua Haddock Lobo, 1459, apt. 42 - Cerqueira César, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: vnavarro36@hotmail.com

Lucas Antonio Pereira do Nascimento

Estudante de Medicina pelo Centro Universitário São Camilo

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Rua Armando Salles de Oliveira, 152 - São Paulo/SP - Brasil

E-mail: lucaspnascimento94@gmail.com

Vitor Garcia Barboza Lima

Estudante de Medicina pelo Centro Universitário São Camilo

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Rua das Esmeraldas, 68, apto 41 – Bairro Jardim, Santo André-SP, Brasil

E-mail: glvitor2@hotmail.com

Mylene Camillo Farah

Estudante de Medicina pelo Centro Universitário São Camilo

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Rua Natal, 831 - Vila Bertioga, São Paulo – SP, Brasil

E-mail: mylenacfarah@gmail.com

Hélio Penna Guimarães (Coordenador/Preceptor)

Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo- USP

Instituição: Centro Universitário São Camilo- CUSC

Endereço : Rua Jaci, n. 30, apt 161 - chácara inglesa , São Paulo-SP , Brasil

E-mail: heliopg@yahoo.com.br

RESUMO

No início de 2016 ocorreu o Terceiro Consenso Internacional para a Definição de Seps e Choque Séptico (Sepsis-3), no qual algumas mudanças foram adotadas em relação aos antigos critérios diagnósticos, e com elas surgiram dúvidas e discussões a respeito de suas adequações, vantagens e desvantagens. Para melhor esclarecimento destas questões realizamos esta revisão da literatura, cujos resultados indicaram que as atualizações das definições de seps trazem vantagens em relação ao entendimento de sua definição e fisiopatologia, além de trazer maior importância a qualquer quadro de seps. Entretanto, o novo escore ainda apresenta problemas como: dificuldade do uso, retardo do diagnóstico, ausência de validação prospectiva do *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA), diminuição da importância do lactato e redução da sensibilidade. Desse modo, os critérios de

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ainda não podem ser totalmente abandonados, principalmente nos países em desenvolvimento. Além disso, ainda é necessária a realização de mais estudos prospectivos sobre o assunto e que levem em consideração dados de países em desenvolvimento, como mortalidade, recursos e epidemiologia.

Palavras-Chave: Sepsis. qSOFA. SOFA. SIRS. Mortalidade. Sensibilidade.

ABSTRACT

At the beginning of 2016, the Third International Consensus for the Definition of Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) occurred, in which some changes were adopted in relation to the old diagnostic criteria, and with them doubts and discussions arose about their adequacy, advantages and disadvantages. To further clarify these questions, we conducted this literature review, the results of which indicated that updates to the definitions of sepsis bring advantages in relation to the understanding of its definition and pathophysiology, besides bringing greater importance to any sepsis. However, the new score still presents problems such as: difficulty in use, delayed diagnosis, lack of prospective validation of the Quick Sequential Organ Failure Assessment (QSOFA), decreased lactate importance and reduced sensitivity. Thus, Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) criteria can not yet be totally abandoned, especially in developing countries. In addition, further prospective studies on the subject are still required and take into account data from developing countries, such as mortality, resources and epidemiology.

Keywords: Sepsis. qSOFA. SOFA. SIRS. Mortality. Sensitivity.

1 OBJETIVO

Esta revisão teve como objetivo introduzir as principais mudanças entre o Segundo Consenso Internacional para a Definição de Sepse e Choque Séptico (Sepsis-2), ocorrido em 2001, e sua última edição (Sepsis-3), ocorrido em 2016, ressaltando as vantagens e desvantagens das novas definições para sepse, levando em consideração a realidade brasileira.

2 MÉTODOS

Para um melhor esclarecimento das vantagens e desvantagens das novas definições para sepse realizou-se uma revisão da literatura, concretizada mediante busca eletrônica de estudos como: opinião de especialistas, editoriais, revisões sistemáticas e metanálises indexados na Scielo, LILACS, MEDLINE e Pubmed. Foram incluídos artigos publicados no período de 2009 a 2017, utilizando os descritores: “sepse”, “qSOFA”, “SOFA”, “SIRS”, “mortalidade”, “sensibilidade”, “tempo de diagnóstico”, “antibioticoterapia”, “países em desenvolvimento”. A pesquisa se sustentou nos idiomas português, espanhol e inglês.

Além disso, foram utilizados o Segundo e Terceiro Consensos Internacionais para Definição de Sepse, assim como o relatório emitido pelo Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), em 2016, para a realização do estudo.

Devido aos critérios utilizados pelas bases de dados consultadas, acredita-se ter englobado os artigos mais relevantes sobre o tema geral.

3 RESULTADOS

No dia 23 de fevereiro de 2016 ocorreu o Terceiro Consenso Internacional para a Definição de Sepsis e Choque Séptico. Em decorrência disso, algumas mudanças foram adotadas para definir o quadro clínico.

Uma dessas alterações foi a exclusão da classificação de *sepsis grave* como um diagnóstico, ficando apenas os termos *sepsis* e *choque séptico*. Com isso, consegue-se sempre associar o termo *sepsis* a uma condição grave, afim de promover o melhor entendimento do assunto pelos profissionais de saúde e público leigo.⁽¹⁾

O novo consenso mudou o significado de *sepsis* e *choque séptico* que passaram a ter as seguintes definições: “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”⁽²⁾ e “sepsis que apresenta acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas e associadas com maior risco de morte do que a sepsis isoladamente”⁽³⁾, respectivamente.

A atualização da definição mostrou-se necessária e foi bem aceita, já que o antigo conceito de sepsis “resposta inflamatória deletéria, não resolutive do hospedeiro a uma infecção que levava à disfunção orgânica”⁽⁴⁾ tornou-se ultrapassada, uma vez que a fisiopatologia da sepsis não depende apenas de uma resposta desregulada do hospedeiro, mas também do mecanismo de agressão do agente infeccioso.^(1,5)

Para Vincent et al. (2013), outro meio de justificar a alteração da definição é que se a sepsis é definida pela presença de critérios SIRS mais uma infecção, e quase todos os pacientes com doença aguda atendem aos critérios SIRS, então a sepsis efetivamente é igual à infecção.⁽⁴⁾

Com a mudança dos conceitos, os critérios clínicos para o diagnóstico tiveram que acompanhar as alterações, como visto na seguinte tabela 1:

Sepsis-2 (2001)

Sepsis-3 (2016)

Sepse	Suspeita de infecção + <ul style="list-style-type: none"> • temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$ • frequência cardíaca $> 90\text{bpm}$ • frequência respiratória > 20 mrm ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ • leucócitos totais < 4000 ou > 12000; ou $> 10\%$ de bastões 	Suspeita/Documentação de infecção + Aumento de 2 ou mais SOFA
Sepse Grave	Sepses + <ul style="list-style-type: none"> • Débito Urinário $< 0.5\text{ml/Kg/h}$ por 2h • Creatinina $> 2.0\text{ mg/dL}$ • Plaquetas < 100.000 • $\text{SaO}_2 < 90\%$ em ar ambiente • PAS < 90 ou PAM < 65 • Lactato $> 2\text{ mmol/L}$ • RNI > 1.5 ou KTTP $> 60\text{s}$ • Bilirrubina $> 2.0\text{ mg/dL}$ 	Definição excluída
Choque Séptico	Sepses + Hipotensão mesmo com reanimação volêmica adequada	Sepses + <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de vasopressores para manter PAM > 65 • Lactato $> 2\text{mmol/L}$ após reanimação volêmica adequada
Abreviações: bpm, Batimentos por Minuto; PaCO_2 , Pressão Parcial de CO_2 ; SOFA, <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> ; SIRS, <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> ; SaO_2 , Saturação de oxigênio; PAS, Pressão Arterial Sistólica; PAM, Pressão Arterial Media; RNI, Razão Normalizada Internacional; KTTP, Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada.		

Tabela 1. Comparação entre os critérios clínicos para diagnóstico de sepse e choque séptico na antiga definição e na atual (Adaptado de: ISAEM - International Student Association of Emergency Medicine, 2016)

Como apresentado na Tabela 1, os componentes de SIRS incluem taquicardia, taquipneia, hipertermia ou hipotermia e anormalidades na contagem de glóbulos brancos periféricos para diagnosticar sepse. A força-tarefa responsável pelo Sepsis-3 objetivou diminuir a sensibilidade do Sepsis-2 e, em contrapartida, aumentar a especificidade para o diagnóstico. A partir da exclusão da antiga *sepsis grave*, foi implementado o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) visando dar maior importância à disfunção orgânica do paciente. Com isso, é diagnosticado com essa disfunção quando há uma variação de 2 ou mais pontos no *score* representado na Tabela 2:

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Tabela 2. *Score* SOFA. (Fonte: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)-2016)

Junto com o *score* SOFA também foi criado uma ferramenta, o quick SOFA score (também conhecido como qSOFA) cujo objetivo é uma identificação rápida e somente clínica, sem necessidade de coleta de exames biológicos, à beira leito de pacientes com infecção ou risco de infecção prevendo aqueles que tenham maior probabilidade de ter desfechos clínicos desfavoráveis. Esse *score* tem como critérios: PA sistólica menor que 100 mmHg, frequência respiratória maior que 22/min e alteração do estado mental (Escala de coma de Glasgow < 15).⁽²⁾ Cada variável conta um ponto no *score*, portanto ele vai de 0 a 3. Uma pontuação igual ou maior a 2 indica maior risco de mortalidade ou permanência prolongada na UTI. Porém, trata-se apenas de uma ferramenta para avaliar a gravidade, que não deve ser utilizada para diagnóstico ou definição de sepse.⁽¹⁾

O qSOFA e o SOFA não pretendem ser uma definição autônoma de sepse. É crucial, no entanto, que o não cumprimento de 2 ou mais dos critérios do SOFA ou do qSOFA não devem conduzir a um adiamento de investigação ou tratamento de infecção ou a um atraso em qualquer outro aspecto dos cuidados considerados necessários pelos praticantes. O qSOFA pode ser feito rapidamente à beira do leito sem a necessidade de exames de sangue, e é esperado que facilite a identificação imediata de uma infecção que representa uma ameaça maior à vida. Nos casos em que o qSOFA for positivo, testes para disfunção orgânica bioquímica, podem ser realizados para maior compreensão do estado do paciente. Esses dados ajudarão na gestão, mas também permitirá subsequente pontuação SOFA.⁽²⁾

Embora os critérios de SIRS continuem tendo fundamental importância para triagem de pacientes potencialmente infectados, principalmente no contexto de programas de melhoria de qualidade, eles não são fundamentais para se definir a presença de sepse. Sabemos que vários pacientes graves com sepse não desenvolvem os critérios de SIRS.⁽⁶⁾

Além disso, muitos estudos mostraram que a presença de SIRS é quase onipresente em pacientes hospitalizados e ocorre em muitas condições benignas, ambas relacionadas e não relacionadas à infecção e, portanto, não são adequadamente específicas para o diagnóstico de sepse.⁽⁴⁾

Dessa forma, apesar de toda aplicabilidade clínica e epidemiológica, podemos considera-lo um termo inadequado, visto que o modelo clássico da sepse tradicionalmente visto como um processo inflamatório sistêmico descontrolado que culmina no óbito está sendo abandonado, uma vez que observou-se a existência de uma atividade anti-inflamatória ao longo do seu curso evolutivo.⁽⁷⁻⁹⁾

Devido a descobertas feitas a partir de estudos científicos usando marcadores moleculares e celulares, termos como CARS (síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória) e MARS (síndrome da resposta inflamatória mista antagônica) foram cunhados, passando a compor o quadro complexo dos termos e definições utilizados na sepse, e mostrando que os pacientes às vezes estão inflamados, anti-inflamados e até com característica mista (inflamados e anti-inflamados).⁽⁷⁻⁹⁾

Outro ponto que mostra a inadequação do termo SIRS são estudos dos anos 80/90, os quais mostraram que a abordagem direcionada para o bloqueio de citocinas pró-inflamatórias em seres humanos não resultavam em benefício, quando comparada com estudos em animais em laboratório. Ou seja, controlar a inflamação bloqueando citocinas em pacientes sépticos resultou em taxas de mortalidade iguais ou piores do que os pacientes não expostos ao

tratamento. Como somos seres biológicos complexos, a sepse ocorre de modo diferente do que no modelo controlado experimental animal, portanto podemos estar induzindo anti-inflamação em um paciente que já está anti-inflamado, piorando o seu grau de paralisia imune.⁽⁹⁾

Um problema apresentado no uso deste novo escore é sua complexidade, mesmo se limitado a estudos clínicos e epidemiológicos. Primeiramente, o escore não é bem conhecido pelos profissionais de saúde que trabalham no pronto-socorro ou nas enfermarias e, além disso, a sua aplicabilidade é complicada, visto que exige o cálculo do SOFA nos dias subsequentes para verificar se o paciente cumpre os critérios estritos, e necessitar de exames laboratoriais adicionais.⁽¹⁾ Além disso, muitos dos componentes do SOFA são específicos da UTI ou não são rotineiramente avaliados em muitos pacientes, como a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e a Escala de coma de Glasgow, respectivamente. Esses pontos interferem na aplicabilidade do SOFA já que na maior parte dos pacientes sépticos são avaliados primariamente na emergência.⁽¹⁾

Um estudo conduzido pelo ILASem 2010 buscava avaliar a capacidade dos médicos brasileiros em reconhecer casos clínicos de infecção, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico.⁽¹⁰⁾

Usando as antigas definições, o resultado do estudo mostrou que a capacidade médica de reconhecimento de SIRS, infecção e choque séptico foi satisfatória, mas inadequada no tocante a sepse e sepse grave. Médicos intensivistas, titulados ou não, conseguem melhor desempenho do que os não intensivistas. O mesmo ocorre com médicos residentes, porém não houve diferença entre médicos com e sem atividade em pronto socorro. Na avaliação entre hospitais privados e universitários, os últimos tiveram melhor índice de acerto para o diagnóstico de SIRS e para a nota global. O desempenho dos médicos é crescente se ele trabalha a maior parte do tempo numa instituição pública, privada ou universitária.⁽¹¹⁾

Uma das principais diferenças entre os dois consensos (Sepsis-2 e Sepsis-3) se dá nos índices de sensibilidade e especificidade.

Os critérios para SIRS possuem uma sensibilidade muito mais alta do que os critérios definidos pelo Sepsis-3 (SOFA e qSOFA). Por outro lado, se tratando de especificidade, esses escores possuem valor bem mais elevado do que o SIRS.

Os critérios para SIRS por terem uma alta sensibilidade, selecionam muitos pacientes, isto é, aqueles que não necessariamente apresentam um quadro infeccioso podem ser incluídos dentro dos critérios. Porém é importante ressaltar que apesar de muitos pacientes

sem infecção se enquadrarem nos critérios, poucos indivíduos com quadros infecciosos deixam de ser admitidos pelo mesmo (baixo risco de falso-negativo). Diminuir a sensibilidade pode ser prejudicial para o prognóstico do quadro, uma vez que aumenta o tempo para a detecção da situação.⁽⁴⁾

Por outro lado, a alta sensibilidade de SIRS, aliada a sua baixa especificidade leva à alguns problemas, como o uso desnecessário de antibióticos e, a consequente, promoção à resistência bacteriana. Além disso, apesar da sua alta sensibilidade, um grande estudo observacional demonstrou que 1 em cada 8 pacientes, admitidos em unidades de cuidados intensivos, com quadros infecciosos e disfunção orgânica não são identificados pelos critérios utilizados pelo Sepsis-2.⁽¹²⁾

Em relação a especificidade nota-se, como já citado, que SOFA e qSOFA apresentam índices maiores do que os critérios sugeridos pelo consenso ocorrido em 2001. Em síntese, a probabilidade de se admitir pacientes sem quadros infecciosos nos critérios é baixa. Essa característica representaria uma grande vantagem sobre o SIRS, porém a sensibilidade apresentada pelos critérios do Sepsis-3 é muito mais baixa do que a sua versão anterior, aumentando o risco de não identificar ou atrasar a identificação de quadros sépticos que, como apresentado por Singer et al. (2016), são todos graves.

Outro ponto importante foi a criação do novo escore qSOFA. Fora da UTI, o qSOFA demonstrou alta validade preditiva para mortalidade intra-hospitalar e o resultado foi estatisticamente maior do que a validade preditiva do critério SIRS, sugerindo que o qSOFA é útil como critério de triagem clínica para se pensar em sepse, porém nunca substituindo o SOFA ou o SIRS como um critério diagnóstico⁽¹³⁾. No Consenso Sepsis-3, o escore apresenta uma baixa sensibilidade e uma alta especificidade, gerando controvérsias entre diversas associações por todo o mundo⁽¹⁴⁾. Esta elevada especificidade para identificar pacientes em risco elevado de óbito, serve simplesmente para alertar os profissionais da saúde com o cuidar rápido do paciente. Em programas de melhoria de qualidade, o objetivo é identificar primeiramente pacientes em elevado risco de deterioração, ou seja, a mortalidade em si geralmente está em segundo plano. No entanto, como esse índice foi derivado retrospectivamente de bancos de dados que apresentaram lacunas substanciais na informação clínica para pacientes tratados fora das UTIs, o qSOFA exigirá uma validação prospectiva e do mundo real antes de poder entrar na prática clínica de rotina nos pronto-socorros.⁽⁴⁾ Além disso, a análise da base de dados pareceu mostrar pouco valor preditivo adicional no qSOFA a

partir da inclusão de mudanças no estado mental (utilização da Escala de Glasgow), portanto, é possível uma maior simplificação deste índice no futuro.⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

Segundo um estudo realizado com 8.871 pacientes, o qSOFA possuem como valores, de sensibilidade e especificidade, 29,7% e 96,1% respectivamente. Os critérios propostos pelo Sepsis-2, por sua vez, possuem 72,3% de sensibilidade e 61,1% de especificidade, reforçando os apontamentos já feitos.⁽²⁰⁾

Como a maioria dos dados foram extraídos de bancos de dados dos EUA, a *Task-Force* incentiva fortemente validação prospectiva em várias instituições de saúde dos EUA e de outros países para confirmar sua robustez e potencial para incorporação em futuras iterações de definições.^(1,21)

Em virtude da alta mortalidade por sepse o tempo de administração de antibióticos nos pacientes sépticos é um fator chave associado à sobrevivência. Vários estudos demonstraram a associação entre o atraso na administração de antibióticos e o aumento do risco de mortalidade em pacientes com ambas as sepsis (anteriormente sepse grave) e choque séptico.⁽²²⁻³⁰⁾

Três grandes estudos retrospectivos apontam que o atraso no início da terapia antibiótica aumenta a mortalidade de 30% para 47%.⁽³⁰⁾ Além disso, também sugerem que o início no tempo correto impacta em uma redução no tempo de permanência hospitalar (TPH), o que impacta de maneira significativa nas finanças do sistema de saúde e na satisfação do paciente.

Um estudo publicado no Critical Care avaliou a relação entre o tempo de administração de antibióticos e mortalidade hospitalar.⁽²⁴⁾ Os resultados da análise demonstram que a demora na primeira administração de antibiótico foi associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar. Além disso, houve um aumento linear no risco de mortalidade para cada hora de atraso na administração de antibióticos. Sendo assim, esses resultados sublinham a importância da identificação precoce e tratamento de pacientes sépticos em ambiente hospitalar.

Todas essas evidências sobre a importância do tratamento precoce na diminuição da mortalidade em pacientes com sepse e choque séptico culminaram com a análise do impacto da diretriz da Campanha de Sobrevivência à Sepse (CSS) em 2010,⁽³¹⁾ que envolveu 15.022 pacientes em 165 hospitais. Nessa análise, foi possível observar melhorias contínuas e sustentadas na adesão às intervenções precoces, especialmente à antibioticoterapia, e na

solicitação de hemoculturas, acompanhada da redução da mortalidade associada à sepse grave ou ao choque séptico.⁽³²⁾

A substituição de SIRS pelo uso dos critérios estritos do Sepsis-3 para disfunção orgânica a beira do leito pode levar a uma identificação tardia e consequentemente um atraso no início da antibioticoterapia.

O Brasil faz parte do grupo de países em desenvolvimento que apresenta problemas de sobrecarga de pacientes na Emergência dos hospitais públicos, o que já ocasiona uma demora significativa de diagnóstico e prevenção. Existe a preocupação de que, ao não se utilizar alguns critérios de disfunção orgânica ou mesmo da resposta inflamatória para o diagnóstico de sepse, tenhamos um problema ainda maior.

Cancelar a SIRS pode representar um retardo no diagnóstico, visto que antes para obter o diagnóstico de suspeita de sepse era necessário apenas suspeita de infecção ou infecção comprovada mais variáveis clínicas obtidas à beira do leito, as quais correspondem aos critérios de SIRS, como temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e hemograma. Como era necessário apenas a pontuação de 2 ou mais em SIRS, muitas vezes o hemograma não era necessário para o diagnóstico, bastava apenas alterações nas variáveis clínicas.

Outro motivo da importância de considerar os critérios de SIRS para rastreio é devida ao fato de o Brasil não possuir estrutura adequada para dar o diagnóstico de sepse com as variáveis SOFA (aferição da PaO₂/FiO₂, Pressão Arterial Média (PAM), Glasgow, dosagem de plaquetas, bilirrubina, creatinina e o débito urinário). Além disso, é necessário no mínimo uma hora para se obter os resultados dos exames, sem considerar a sobrecarga da emergência.⁽⁹⁾

A questão é que no Brasil há situações que são muito distintas dos países mais desenvolvidos, que atualmente lidam com uma mortalidade por sepse relativamente baixa e que diminuiu nas últimas décadas, diferentemente daqui, onde ainda existe uma mortalidade alta.

Outra pesquisa realizada pelo ILAS em 2012 mostrava que um terço dos leitos de UTI no país estavam ocupados por pacientes com sepse sendo que cerca de metade deles veio a óbito.⁽¹⁰⁾ O estudo também mostrou que os fatores ligados ao aumento da mortalidade são a gravidade dos pacientes, o fato deles terem adquirido sua infecção quando já estavam internados na UTI (infecção hospitalar) e a inadequação do tratamento principalmente o

atraso para administração da primeira dose de antibióticos. Além disso, instituições com menor disponibilidade de recursos tiveram maior mortalidade.⁽¹⁰⁾

Ou seja, enquanto os países desenvolvidos estão falando de cerca de 20% de mortalidade, aqui temos uma mortalidade maior do que 50%. Isso demonstra a pesada carga que a sepse representa para o Brasil, em termos de recursos alocados, incluindo disponibilidade de leitos.⁽¹⁰⁾

Uma das mais importantes críticas ao novo consenso (Sepsis-3) foi o não envolvimento de países de baixo e médio recursos (*Low and middle income countries – LMIC*) nas decisões e implicações das novas definições, ou seja, a não inclusão de estudos e pesquisas de países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos. Sabe-se que a realidade de algumas nações fora do eixo Europa-América do Norte é bem distinta, principalmente quando falamos de recursos na área da emergência.^(9,33,34)

O ILAS defende a importância de considerar ainda os critérios de SIRS para rastreio, pois o Brasil e outros países não tem estrutura adequada para dar diagnóstico de sepse com as variáveis SOFA, normalmente demora-se para obter todos os resultados dos exames necessários. A própria *Task-Force* do novo consenso reconheceu que as medidas de lactato sérico são geralmente, mas não universalmente, indisponíveis, especialmente em *LMIC*.^(2,3,35)

Embora o uso de grandes bancos de dados ofereça suporte para as novas definições do consenso de sepsis e choque séptico, ainda permanece a preocupação com a informação usada para gerar a atualização dos critérios. Em particular, os dados dos pacientes são quase exclusivamente de adultos em países de alta renda e principalmente contém informações de pacientes nos Estados Unidos, de modo que a utilidade dessas definições em outras regiões geográficas, em configurações que são menos repletas de recursos, e as populações pediátricas é atualmente desconhecido.⁽³⁶⁾

Como já foi apresentado anteriormente executaram-se mudanças nas definições de termos referentes ao assunto. Uma dessas mudanças implica diretamente na detecção precoce de pacientes graves. É o caso da hiperlactatemia que sofreu uma desvalorização pelo novo consenso.^(1,37)

A força-tarefa, responsável pela elaboração do novo consenso, não acrescentou a concentração de lactato como parte dos novos escores para o diagnóstico de sepse, porque foi verificado que o lactato não melhorava o valor preditivo para estadias prolongadas em UTI e/ou mortalidade.⁽³⁷⁾ Segundo o estudo não existe benefício em documentar uma hiperlactatemia antes de haver disfunção orgânica. Porém não incluir o lactato como um

marcador do novo escore pode afetar sua relevância como um exame laboratorial de triagem à ser realizado em todos os pacientes com suspeita de sepse.⁽¹⁾ Dessa forma, mesmo que excluído dos novos critérios para sepse a utilidade do marcador não deve ser diminuída. Essa afirmação comprova-se por um estudo recente que demonstrou que associando-se o escore qSOFA com o nível de lactato, obtem-se uma predição em relação a mortalidade semelhante ao do SOFA.⁽³⁷⁾ Além disso, alguns estudos demonstraram que de acordo com a concentração de lactato é possível estratificar o risco para de mortalidade de pacientes com infecções. Quanto maior o valor sérico do lactato, maior é a mortalidade dos pacientes.^(38,39)

Por fim, outra mudança relacionada ao lactato é que para caracterizar-se *choque séptico* deve haver hiperlactatemia.⁽⁴⁾ Essa mudança, por sua vez, dificulta o diagnóstico de choque séptico em locais com baixos recursos.⁽¹⁾

No tocante a discriminação de mortalidade hospitalar, o SOFA apresenta índices maiores (AUROC, 0.753 [99% CI, 0.750-0.757]), seguido por qSOFA (AUROC, 0.607 [99% CI, 0.603-0.611]) e SIRS (AUROC, 0.589 [99% CI, 0.585-0.593]), respectivamente ⁽¹⁹⁾. Além disso, no mesmo estudo, avaliou-se o valor preditivo de mortalidade em pacientes que sofreram aumento dos valores de cada escore e, novamente, o SOFA apresentou valor de predição maior do que os demais.

4 DISCUSSÃO

Embora as definições tenham sido endossadas por muitas sociedades de terapia intensiva em todo o mundo, também geraram muitas controvérsias, principalmente no que se refere ao aumento da especificidade à custa de redução da sensibilidade tanto do SOFA como do qSOFA.⁽¹⁾

Novos critérios diminuem a sensibilidade do diagnóstico, o que potencialmente dificulta o manejo em tempo hábil da sepse em locais não privilegiados (LMIC) onde o maior desafio é reconhecer a doença.

Na realidade de muitos países sem recursos a emergência é sobrecarregada de pacientes, logo há um retardo no tempo de diagnóstico e assim um aumento da mortalidade. Portanto em países em desenvolvimento, apesar da terminologia falha, o SIRS pode ser mais conveniente para um melhor diagnóstico.⁽⁹⁾

Essa nova proposta visa aumentar a especificidade do método diagnóstico e um dos motivos para isso é também a pressão de recursos e repasse de verba para a saúde, já que remunerar serviços e unidades hospitalares por conta de diagnóstico de sepse é mais vantajoso

do que reconhecer como uma infecção não controlada. Desse modo, dentro de uma ótica de controlar e alocar recursos, é necessário apenas nomear de sepse o paciente que realmente está séptico, a fim de poupar gastos. ⁽⁹⁾

Apesar de SIRS ser um termo incorreto, acabar com os critérios disparadores de um procedimento urgente é algo perigoso. Embora o consenso deva ser respeitado, a tendência do mundo em desenvolvimento é não seguir esses critérios de uma forma absoluta, mantendo a utilidade dos critérios de SIRS como disparadores da investigação. ⁽⁹⁾

A capacidade das novas definições para prever a morbidade e mortalidade em países de baixa renda, onde os níveis de monitoramento de pacientes e cuidados de suporte comumente usado nos Estados Unidos e no mundo desenvolvido muitas vezes não são disponíveis, continua a ser uma pergunta sem resposta. ⁽³⁶⁾

Ainda que as definições anteriores sejam mais conhecidas e de fácil utilização, existe uma inadequação no reconhecimento de sepse pelos médicos. Ainda são necessários estudos para comparar o desempenho relacionado ao escore SOFA, seu entendimento e sua aplicabilidade. Contudo é possível que essa inadequação se mantenha ou piore, devido a maior dificuldade da sua utilização.

É importante esclarecer que não é necessário esperar pela presença de dois critérios qSOFA para dar início ao tratamento, pois trata-se apenas de um alerta a respeito da gravidade da doença que o paciente já apresenta. Aguardar até que o paciente desenvolva critérios qSOFA para só então dar início ao tratamento pode ser fatal, logo a utilidade do escore qSOFA ainda precisa ser determinada. A validade do qSOFA ainda precisa ser bem estudada já que a base de dados para sua incorporação é basicamente dos Estados Unidos, porém por ser à beira leito e não ser necessário coleta de exames, seu uso em unidades de saúde sem recursos pode ser extremamente útil para maior controle de pacientes de maior e menor risco de óbito a fim de diminuir a mortalidade por sepse.

Em suas estratégias de triagem o ILAS sempre incluiu a presença dessas três variáveis, hipotensão, rebaixamento e dispneia. Entretanto, entende-se que a presença de qualquer uma delas deve motivar o acionamento da equipe médica. Assim, esse escore não se aplicaria à realidade de muitas instituições brasileiras pois requer, basicamente, a presença de duas disfunções e não apenas uma.

Qualquer processo de melhoria da qualidade nos países em desenvolvimento deve centrar-se na detecção precoce de uma possível infecção seja qual for a base do método diagnóstico. ⁽³⁷⁾

Os estudos demonstraram que a coleta de lactato sérico deve ser feita para a identificação e manutenção de quadros sépticos.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Além disso a Surviving Sepsis Campaign recomenda iniciar os pacotes de cuidados para sepse a partir do momento em que se identifique lactatemia superior a 2 mmol/L ou em casos de sinais de disfunção orgânica, reforçando a importância do lactato para o manejo da sepse.⁽⁴⁰⁾

Apesar da expressiva produção de conhecimento sobre a fisiopatologia e o tratamento, a sepse permanece como uma entidade de difícil manejo clínico.⁽⁷⁾ Pacientes com infecções e disfunção orgânica são excepcionalmente heterogêneos em termos de características demográficas, condições subjacentes, microbiologia e outros fatores clinicamente relevantes. A definição atualizada para sepsis, assim como as versões anteriores, é ampla em relação aos critérios diagnósticos e não ajudará na segmentação de pacientes em subgrupos com base na microbiologia subjacente, fisiopatologia, ou alterações celulares.⁽³⁶⁾

Existirão casos que serão categorizados como sépticos, e caso demonstrem uma elevação no nível de lactato sérico e necessidade de vasopressores para manter a pressão sanguínea, terão choque séptico, como nas situações abaixo:

Uma pessoa previamente saudável de 18 anos com meningococemia, coagulopatia e hipoxemia; um turista de 45 anos retornando do Sudeste da Ásia com malária, nova disfunção renal e hiperbilirrubinemia; e um homem de 90 anos com história médica de Doença de Alzheimer, diabetes e insuficiência cardíaca congestiva que apresenta deterioração do estado mental, diminuição da diurese, e uma infecção do trato urinário relacionada a um cateter permanente na bexiga.⁽³⁶⁾

Portanto, a sepse é uma entidade heterogenia que corresponde a um grupo de doentes com faixas etárias distintas, perfil fisiológico distinto e doenças distintas. Contudo, a inclusão de uma grande variedade de pacientes com suspeita, mas não necessariamente comprovada, de infecção, disfunção orgânica de vários tipos e uma variedade de condições médicas subjacentes garante que mesmo embora as novas definições possam ser úteis na avaliação da epidemiologia e economia relacionadas à sepse, serão de uso limitado para fortalecer o projeto de ensaios clínicos e na direção de cuidados individuais dos pacientes.⁽³⁶⁾

5 CONCLUSÃO

As atualizações das definições de sepse trazem vantagens em relação ao que se tinha anteriormente: o entendimento ficou mais simples, a fisiopatologia foi mais elucidada e, principalmente, atribuiu-se maior importância à qualquer quadro de sepse.

Apesar dos esforços da Força-Tarefa, o escore proposto ainda apresenta problemas, tais como: dificuldade do uso, retardo do diagnóstico, ausência de validação prospectiva do qSOFA, diminuição da importância do lactato e redução da sensibilidade. Sendo assim, atualmente, os critérios de SIRS não podem ser totalmente abandonados.

Por esses motivos, se faz necessário a realização de mais estudos prospectivos que levem em consideração o perfil encontrado nos países em desenvolvimento (mortalidade, recursos, epidemiologia, entre outros).

REFERÊNCIAS

Machado Flavia Ribeiro, Assunção Murillo Santucci Cesar de, Cavalcanti Alexandre Biasi, Japiassú André Miguel, Azevedo Luciano Cesar Pontes de, Oliveira Mirella Cristine. Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. Rev. bras. ter. intensiva. 2016 Dec; 28(4): 361-365.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10

Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):775-87.

Vincent, Jean-Louis et al. Sepsis definitions: time for change. The Lancet. 2013; Volume 381 , Issue 9868 , 774 – 775

Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013;13(12):862-74

Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS). Propostas De Mudanças Relatório Ilas. 2016. Disponível em: <http://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/declaracao_sepse_3.0_ILAS.pdf>. Acesso em: 24 de Maio de 2017

Siqueira-Batista Rodrigo, Mendonça Eduardo Gomes de, Gomes Andréia Patrícia, Vitorino Rodrigo Roger, Miyadahira Renato, Alvarez-Perez Mario Castro et al . Atualidades proteômicas na sepse. Rev. Assoc. Med. Bras. 2012 June; 58(3): 376-382

Perez, Mario Castro Alvarez. Epidemiologia, diagnóstico, marcadores de imunocompetência e prognóstico da sepse [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2009

Perez, Mario Castro Alvarez. Discussão sobre sepse: SIRS x SOFA. Rio de Janeiro, UERJ, 07 fev. 2017. Entrevista realizada por acadêmicos no website PEBMED.

ILAS. SPREAD - Sepsis Prevalence Assessment Database. The Lancet Infectious Diseases. No prelo 2012. Disponível em: <<http://www.ilas.org.br/spread.php>>. Acesso em: 25 de Maio de 2017.

Assunção, Murillo et al. Survey on physicians' knowledge of sepsis: Do they recognize it promptly?. Journal Of Critical Care.dez. 2010; v. 25, n. 4, p.545-552. Elsevier BV.

Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. New England Journal of Medicine. 2015;372(17):1629-1638.

Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. Crit Care. 2016;20(1):210

Vincent J-L, Grimaldi D. Quick sequential organ failure assessment: big databases vs. intelligent doctors. Journal of Thoracic Disease. 2016;8(9):E996-E998. doi:10.21037/jtd.2016.07.78.

Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D et al. [Hellenic Sepsis Study Group]. Validation of the new sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. Clin Microbiol Infect. 2016 Nov 14; pii: S1198-743X(16)30558-4.

Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AF, Lipman J. SIRS, qSOFA and organ dysfunction: insights from a prospective database of emergency department patients with infection. *Chest*. 2016 Nov 19; pii: S0012-3692(16)62359-0.

Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):958-64

Lamontagne F, Harrison DA, Rowan KM. qSOFA for Identifying Sepsis Among Patients With Infection. *JAMA*. 2017;317(3):267-268. doi:10.1001/jama.2016.19684

Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R et al.[The Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE)]. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300. doi:10.1001/jama.2016.20328

Julian M. Williams, M. C. I. A. T. A. M. J. M. W. E. T. A. M. J. M. W., Jaimi H. Greenslade, PHD et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction. Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection: 2017. Pages 586 - 596 p

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288.

Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:861–866

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589–1596

Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42:1749–1755

Zhang D, Micek ST, Kollef MH: Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2015; 43:2133–2140

de Groot B, Ansems A, Gerling DH, et al: The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: A prospective multi-center study. *Crit Care*. 2015; 19:194

Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005; 6:41–54

Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010; 38:1045–1053

Kumar A: Systematic bias in meta-analyses of time to antimicrobial in sepsis studies. *Crit Care Med*. 2016; 44:e234–e235

Sterling, Sarah A. et al. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. set 2015. v. 43, n. 9, p.1907-1915. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):222-31.

Westphal, Glauco Adrieno; Lino, Adriana Silva. Systematic screening is essential for early diagnosis of severe sepsis and septic shock. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2015;v. 27, n. 2, p.96-101. GN1 Genesis Network

Dias Monica Aguilar Estevam, Martins Monica, Navarro Nair. Rastreamento de resultados adversos nas internações do Sistema Único de Saúde. Rev. Saúde Pública. 2012 Aug; 46(4): 719-729.

Machado FR, Cavalcanti AB, Carrara FS, Bozza FA, Lubarino J, Azevedo LC, et al. Prevalência e mortalidade por sepse grave e choque séptico em unidades de terapia intensiva brasileiras. Rev Bras Terapia Intensiva. 2014;Supl 1:S13.

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288.

ABRAHAM, Edward. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. JAMA; 23 fev. 2016. v. 315, n. 8, p.757-759.

Rhee, C.; Klompas, M. New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical Implications and Controversies. Infect Dis Clin North Am, Jul 2017; ISSN 1557-9824. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687209>> Acesso em: 3 de Julho de 2017

Jones AEM, Puskarich MAM. Is lactate the “Holy Grail” of biomarkers for sepsis prognosis? Critical Care Medicine. 2009;37(5):1812 - 1813.

Ranzani Otavio Tavares, Monteiro Mariana Barbosa, Ferreira Elaine Maria, Santos Sergio Ricardo, Machado Flavia Ribeiro, Noritomi Danilo Teixeira. Reclassificando o espectro de pacientes septicos com o uso do lactato: sepse grave, choque séptico, choque vasoplegico e choque disoxico. Rev. bras. ter. Intensiva. Dec 2013; 25(4): 270-278.

Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign responds to Sepsis-3. 2016. Disponível em :<<http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSCStatements-Sepsis-Definitions-3-2016.pdf>> Acesso em: 5 de Julho de 2017